

⑫ 公表特許公報(A)

平4-504414

⑬ 公表 平成4年(1992)8月6日

⑭ Int. Cl.³

C 07 J, 17/00
A 61 K 31/40
31/44

識別記号

AAR
AAW

庁内整理番号

7180-4C
7475-4C
7252-4C※

審査請求 未請求
予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全 9 頁)

⑯ 発明の名称 老人性痴呆症治療用組成物及びその治療方法

⑰ 特 願 平2-503238

⑱ 出 願 平2(1990)1月12日

⑲ 翻訳文提出日 平3(1991)7月15日

⑳ 国際出願 PCT/US90/00121

㉑ 国際公開番号 WO90/08315

㉒ 国際公開日 平2(1990)7月26日

優先権主張 ㉓ 1989年1月13日 ㉔ 米国(US) ㉕ 297,012

⑳ 発 明 者 バング ピーター ケー テイ カナダ国 T 8 A 2 A 6 アルバート シエルウッド パーク
205 キャリッジ レーン S2225 レインジ ロード
㉑ 出 願 人 バング ピーター ケー テイ カナダ国 T 8 A 2 A 6 アルバート シエルウッド パーク
205 キャリッジ レーン S2225 レインジ ロード

㉒ 代 理 人 弁理士 田 村 巖

㉓ 指 定 国 AT, AT(広域特許), AU, BB, BE(広域特許), BF(広域特許), BG, BJ(広域特許), BR, CA, CF
(広域特許), CG(広域特許), CH, CH(広域特許), CM(広域特許), DE, DE(広域特許), DK, DK(広
域特許), ES, ES(広域特許), FI, FR(広域特許), GA(広域特許), GB, GB(広域特許), HU, IT
(広域特許), JP, KP, KR, LK, LU, LU(広域特許), MC, MG, ML(広域特許), MR(広域特許), M
W, NL, NL(広域特許), NO, RO, SD, SE, SE(広域特許), SN(広域特許), SU, TD(広域特許),
TG(広域特許), US

最終頁に続く

請求の範囲

1. (a) ジンセノシドの混合物をメタノールに溶解し、
(b) そのメタノール混合物溶液をシリカゲルと接触させてアルコールを蒸発さ
せることによりジンセノシドの混合物をシリカゲルに吸収させ、
(c) ジンセノシドの混合物を吸収したシリカゲルを、予めプレツシユなシリカ
ゲルを充填した真空クロマトグラフィーカラムに入れ、
(d) クロロホルムとメタノールの混合物をカラムを通してジンセノシド R_{b1}を
溶出し、
(e) クロロホルム及びメタノールの溶出物からジンセノシド R_{b1}を回収すること
からなるジンセノシド R_{b1}の単離方法。
2. (a) チョウセンニンジンの抽出により得られた粗製ジンセノシド混合物
を水に溶解し、
(b) 混合ジンセノシド水溶液を酢酸エチルで洗浄し、
(c) 酢酸エチル洗浄溶液を 4 : 1 (容重比) の酢酸エチル/1-ブタノールの
混合物、1 : 1 (容重比) の酢酸エチル/1-ブタノールの混合物及び水を飽和
した1-ブタノールで濃縮して抽出し、
(d) 酢酸エチル/1-ブタノール及び1-ブタノール/水抽出物を合わせ、
(e) 合わせた抽出物から R_{b1} リッチのジンセノシド混合物を回収することから
なる R_{b1} リッチのジンセノシド混合物の製造方法。
3. 請求の範囲第2項の方法により得られた R_{b1} リッチのジンセノシド混合物
を請求の範囲第1項の方法におけるジンセノシド混合物として用いる精製された
R_{b1}の製造方法。
4. アルツハイマー型老人性痴呆症の哺乳動物にジンセノシド R_{b1}又はジンセ
ノシド R_{g1}の、哺乳動物の脳の皮質及び海馬領域におけるアセチルコリンの有用
性を高めるのに有効な量を投与することからなる、アルツハイマー型老人性痴呆
症の症状の軽減方法。
5. R_{b1}又は R_{g1}を哺乳動物に対して100~1000mgの1日投与量で投与する請
求の範囲第5項に記載の方法。

6. 1日の投与量が1日当たり3~4回に分けて投与される請求の範囲第6項
に記載の方法。
7. R_{b1}又は R_{g1}がアセチルコリンに対する代謝プリカーサーと共に投与され
る請求の範囲第4項に記載の方法。
8. 代謝プリカーサーがレシチン又はコリンである請求の範囲第7項に記載の
方法。
9. R_{b1}又は R_{g1}がコリンエステラーゼ阻害薬と共に投与される請求の範囲第
4項に記載の方法。
10. 阻害薬がフィソステグミン、ピリドステグミン又はパラオクソンである請
求の範囲第9項に記載の方法。
11. R_{b1}又は R_{g1}がアセチルコリンに対する代謝プリカーサー及びアセチルコ
リンエステラーゼ阻害薬と共に投与される請求の範囲第4項に記載の方法。
12. 25~100mgの R_{b1}又は R_{g1}を含有するアルツハイマー型老人性痴呆症の症
状を軽減する組成物。
13. アセチルコリンに対する代謝プリカーサーを更に含有する請求の範囲第12
項記載の組成物。
14. コリンエステラーゼ阻害薬を更に含有する請求の範囲第12項記載の組成物。
15. コリンエステラーゼ阻害薬を更に含有する請求の範囲第13項記載の組成物。

老人性痴呆症治療用組成物及びその治療方法

本出願は1989年1月13日に出願されたアメリカ特許出願第07/297,012号の一部継続出願である。

本発明はアルツハイマー型老人性痴呆症を軽減する組成物及びその方法に関する。一実施形態では本発明は上記方法に有用なジンセノイド (ginsenoside) の単離及び精製の改良された方法に関する。

背景技術

アルツハイマー型老人性痴呆症 (SDAT) は世界中はもとより北アメリカでますます問題となりつつある。この病型は進行性の身体的及び精神的損傷に関連し、患者はトータルケアを必要とし、社会的及び経済的にも大きな負担となっている。この病気の進行は中枢神経系におけるある神経系統の悪化に関係があると考えられており、多くの機能の損失を引き起こす。病理学的研究によればSDAT患者の脳はいくつかの神経伝達物質システムに欠陥を有し、各種の異なる機能に関連するが、最も関係のあるのはコリン作用性システムである。研究によれば皮質及び海馬の領域を刺激する数種の重要なコリン作用性システムが劣化するとされている。この劣化はSDATの症状の全てを説明するものではないが、患者及びその家族が最も対処するのが困難なものである認識及び記憶の欠損を説明するであろう。

SDATの症状に対処するために提案された薬理学的アプローチは2つの方法に分類される。最初の方法は神経細胞の機能を改善する、特にコリン作用性神経機能を高める薬の投与である。第2は神経の退歩を軽減し再生を促進する薬の投与である。

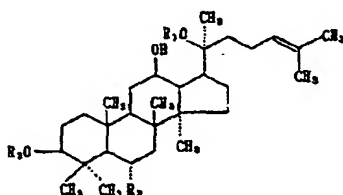
中枢コリン作用性機能を改善するために臨床的に2種類の薬が用いられている。最初の薬は内因性神経伝達物質、アセチルコリン (ACh) の有用性を増大する化合物であり、第2は外因性の、レセプターでの内因性伝達物質の効果を模写す

及び4,755,504はチヨウセンニンジン又はチヨウセンニンジンの抽出物を単独で又は他の物質と併用して種々の医学的目的に用いることを開示する。

ジンセノイドの粗製混合物の単離方法はJ. Shoji, "Advances in Chinese Medicinal Materials Research", World Scientific Publishing Company, シンガポール, 455-469頁 (1985) に記載されている。この方法により得られた物質は市販されている。

チヨウセンニンジンの抽出物の製造は上記のボンバルデリ及びリウ、更には上記他のUSパテントにも記載されている。

R_{b1}及びR_{g1}は下記一般式を有する。



R_{b1}において、R₁はD-グルコース B (1-6) D-グルコース、R₂はD-グルコース B (1-2) D-グルコース、R₃はHである。R_{g1}において、R₁はD-グルコース、R₂はH、R₃はO-D-グルコースである。

ジンセノイドR_{b1}の単離及び精製は一般のカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー及び高速クロマトグラフィーなどの方法により行われる。これらの方法は大量に単離するのに努力を要し、しばしば低い純度の目的物しか得られない。

発明の開示

本発明の至たる目的はアルツハイマー型老人性痴呆症を軽減する組成物及びその方法を提供することにある。

特表平4-504414 (2)

る化合物である。しかしこれらの化合物は副作用を示し使用が制限されている。

一般に内因性の神経伝達物質の有用性を高める化合物がより好ましいと考えられている。このカテゴリーの物質は、AChの損傷を軽減し、重要な部位であるシナプス間隙での機能的ライフタイムを延長するフィロステグミン及びピリドスチグミン、又、合成のプリカーサーの有用性を高めるコリン及びレシチンのようなコリンエステラーゼ阻害剤である。阻害性シナプス前部のレセプター (例えばアトロピン又はクロニジン) を遮断する方法、或いは神経の非特定な脱分極 (depolarization) (例えばベラトリジン) による方法以外の他のメカニズムによつて、内因性神経伝達物質AChの有用性を直接高める化合物は知られていない。

チヨウセンニンジンはチヨウセンニンジンプラント [パナックス (Panax) 属] の乾燥根に与えられた名前であり、特にこれらの根の抽出物に与えられた名前である。この根及び抽出物はサポニン及びサポゲニンを含む種々の化合物を含有している。

チヨウセンニンジンは主にアジアで健康及び幸福をもたらす強壮剤として、又種々の病気を治療する薬として広く用いられている。チヨウセンニンジンのこの特性は、まとめてジンセノイドと称されるグルコシドの混合物であるサポニン含量に基くとされている。

背景技術

USP 4,157,894 (ボンバルデリ) はチヨウセンニンジンの根からサポニンを単離し、消化に問題を生ずる初老の患者に対して精製濃縮物の使用を開示する。ボンバルデリは又サポニンR_{b1}, R_{b2}, R_c, R_d, R_e, R_f及びR_gの構造を開示する。

USP 4,702,949 (リウ) は5-15%のジンセノイド、30-50%のテトラメチルピラジン、30-50%のアストラガラン (astragaloside) 及び5-15%のアトラクトロール (atractylol) を含有する組成物を脳血管不全、封解痺、片麻痺及び神経性障害の治療に用いることを記載する。

USP 4,157,894, 4,317,816, 4,446,130, 4,647,460, 4,684,628, 4,687,761

本発明の他の目的は上記老人性痴呆症の治療方法に有用なジンセノイドの単離及び精製の改良された方法を提供することにある。

我々はジンセノイドR_{b1}及びR_{g1}が脳におけるアセチルコリン機能を直接、選択的に高め、老人性痴呆症を軽減するのに有用であることを見出した。これらのジンセノイドはACh合成の代謝プリカーサー及び/又はコリンエステラーゼ阻害剤と共に投与することができる。

本発明の一実施形態はアルツハイマー型老人性痴呆症の哺乳動物にジンセノイドR_{b1}又はジンセノイドR_{g1}の、哺乳動物の脳の皮質及び海馬領域におけるアセチルコリンの有用性を高めるのに有効な量を投与することからなる、アルツハイマー型老人性痴呆症の軽減方法に関する。

本発明の第2の実施形態は、

- ジンセノイドの混合物をメタノールに溶解し、
- そのメタノール混合物溶液をシリカゲルと接触させてアルコールを蒸発させることによりジンセノイドの混合物をシリカゲルに吸収させ、
- ジンセノイドの混合物を吸収したシリカゲルを、予めシリカゲルを充填した真空クロマトグラフィーカラムに入れ、
- クロロホルムとメタノールの混合物をカラムに通してジンセノイドR_{b1}を溶出し、

- クロロホルム及びメタノールの溶出物からジンセノイドR_{b1}を回収することからなる、

ジンセノイドR_{b1}の単離方法に関する。

本発明の方法において出発物質として特に有用なR_{b1}リフチのジンセノイド混合物は、

- チヨウセンニンジンの抽出により得られた粗製ジンセノイド混合物を水に溶解し、
- 混合ジンセノイド水溶液を酢酸エチルで洗浄し、
- 酢酸エチル洗浄液を4:1 (容重比) の酢酸エチル/1-ブタノールの混合物、1:1 (容重比) の酢酸エチル/1-ブタノールの混合物及び水を追加

した1-ブタノールで連続して抽出し、

(d) 酢酸エチル/1-ブタノール及び1-ブタノール/水抽出物を合わせ、

(e) 合わせた抽出物からRb₁リッチのジンセノイド混合物を回収することにより得られる。

上記の真空クロマトグラフ法は高品質のジンセノイドRb₁を生成し、大量のジンセノイドの製造に採用される。に高純度のRb₁は出発物質としてRb₁リッチのジンセノイド混合物を用いることにより得られる。

本発明の第3の実施態様は

(a) 25~250mgのRb₁又はRg₂及び薬理学的に許容されるキャリア

(b) 25~250mgのRb₁又はRg₂及びアセチルコリンの代謝プリカーサー又は

(c) 25~250mgのRb₁又はRg₂及びコリンエステラーゼ阻害薬

を含有するアルツハイマー型老人性痴呆症を軽減する組成物に係る。

図面の簡単な説明

第1図は高及び低カリウム濃度での、Rb₁のlog濃度に対するアセチルコリンの遊離を示すグラフである。

第2~3図は電気的に刺激された³H-Aセチルコリンの経時的遊離を示すグラフである。

第4~5図はRb₁のlog濃度及びRg₂のlog濃度のそれぞれに対するコリンの摂取を示すグラフである。

第6図は高及び低カリウム濃度における⁴⁵Ca摂取のグラフである。

第7図は神経終末におけるカルシウム摂取に及ぼすRb₁の影響を示すグラフである。

第8図は培養神経細胞層細胞における細胞内カルシウム濃度に及ぼすRb₁の影響を示すグラフである。

第9図はRb₁自身は何ら抗コリンエステラーゼ(AChE)活性を有しないことを示すグラフである。

第10図はRb₁が神経終末リセプターからQNBを移す能力を有しないことを示すグラフである。

以下にRb₁及びRg₂が脳におけるアセチルコリン濃度を直接、選択的に高め、アルツハイマー型老人性痴呆症の治療に有用であることを示す。

実施例3

ラットの脳全体から切除した神経終末[シナプトサームズ(synaptosomes)]を失速プリカーサー³H-Aセチルコリンの存在下で培養し、細胞内に³H-AChに置換した。シナプトサームズからのAChの遊離を生理学的刺激に類似するように低カリウム条件及び高カリウム条件下で定量化した。第1図に示すようにRb₁を添加すると³H-AChの遊離が増加した。

実施例4

異なるプロトコルを用いて、同様に³H-Aセチルコリンで培養したシナプトサームズにHEPES-バフファのクレブス溶液を連続的に散布した。シナプトサームズを生理学的刺激を模写した電場刺激してAChを遊離させた。第2~3図の左のパネルに薬剤を加えない場合の遊離パターンを示し、右のパネルに後半の25分間の散布の間における10⁻⁶Mの薬剤の存在下での遊離パターンを示す。電場刺激の2つの間に遊離されたAChの量の比率を計算することにより(カーブ下の面積、S2/S1)、Rb₁及びRg₂が共に電場刺激されて遊離を促進することがわかった。更にRg₂は最初に薬剤が添加されたとき³H-AChの不活性化流入が増加することに示されるように³H-AChの不活性化遊離を刺激する。各実験における³H-AChの正味の遊離量は、フィルターの蛋白質の量及びシナプトサームズの熱成により変動するが、S2/S1の比率は用いたチャンバーで全工程で全く一定であった。従って各実験では同じチャンバーが対照薬剤及びテスト薬剤の両方に用いられた。ACh遊離の刺激は第4~5図に示されるようにプリカーサー³H-Aセチルコリンの特定の摂取の増加と関係がある。コリン摂取の刺激の程度はACh遊離の刺激の程度ではないが、それは一致した重大な効果であり遊離の増加を定量的に説明することができる。これは抗コリン作用性機能の一般的刺激を示唆する。更に予備的な実験により、皮質、脳及び海馬の3つのコリン作用性脳領域のうち、海馬においてシナプトサームズからのACh遊離の刺激が最も顕著で脳領域が記憶機能に強く関係し、皮質にそれほど関係しないことがわかった。

第11~12図は神経終末でのACh含量の増加はコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)の活性の増加によらないことを示すグラフである。

第13図はAChの遊離の増加は神経終末へのコリンの摂取の増加を伴うことを示すグラフである。

第14~15図は遊離の速度論を示すグラフである。

第16図はRb₁は放射線ラベルのH C-3を置換せず、脳の結合部位数を増加しないことを示すグラフである。

第17図はRb₁の投与はラットにおけるコリン摂取部位数を増加することを示すグラフである。

発明の詳細な説明

以下に実施例を挙げて本発明を説明するがこれらに限定されるものではない。

実施例1 (Rb₁の単離)

Shoji, "Advances in Chinese Medicinal Materials Research" に示された方法により得られた粗製ジンセノイド約1gをメタノール10mlに溶解する。得られた溶液を10gのシリカゲル(メルク 粒径0.040~0.063mm、230~400メッシュ ASTM)と混合する。シリカゲルを空気で約1時間乾燥し、次いでコルホ、Aust. J. Chem., 30, 1205 (1977) に開示されたシリカゲル 80gを充填した真空クロマトグラフィー用カラムに入れる。クロロホルム/メタノール(85:15)の溶液より溶出した留分から、98%以上の純度のRb₁ 75mgを得た。溶出物の他の留分から約60%の純度のRb₁を120mg得た。

実施例2 (Rb₁リッチのジンセノイドの製造)

Shojiの方法により得られたジンセノイドの粗製混合物 600mgを水 10mlに溶解した。この水溶液を酢酸エチル(2×40ml)で洗浄し、次いで酢酸エチル/1-ブタノール(4:1; 4×40ml)の溶液で抽出し、次いで1:1の酢酸エチル/1-ブタノール(2×40ml)の溶液で抽出し、更に水を飽和した1-ブタノール(2×40ml)で抽出した。後3者の抽出物を合わせ濃縮して、約60%のRb₁を含有するジンセノイドを140mg得た。この混合物を出発原料として用い、実施例1と同様に行ったところ、実質的に純粋なRb₁を得た。

実施例5

この実施例はRb₁及びRg₂が非選択的に脱分極した(depolarizing)神経終末により神経伝達物質の遊離を刺激しないことを示す。ラットの脳のシナプトサームズへの⁴⁵Caの不活性化電圧依存摂取に及ぼすRb₁の影響を第6図に示す。これらの結果より³H-ACh遊離の顕著な刺激がカルシウムの不活性化摂取の最少量の増加にのみ関係し、ACh遊離に依存することを示す。もしこの化合物が非特異的な脱分極剤(depolarizing agent)として機能するならば⁴⁵Caの非活性化摂取は数倍、脱分極された(52.5 K)摂取と同じレベルにまで刺激されるであろう。

実施例6

下記第1表は海馬組織、記憶及び学習と関係する脳領域からのアセチルコリンの遊離に及ぼすRb₁の影響を示す。これらのデータはRb₁が脳組織からのAChの遊離を刺激することを示す。この効果はカルシウムの存在又は不存在(10mM EGTA)で観察され、AChの刺激された遊離量は通常のように小胞プールからではなく、細胞質プールであることを示唆する。更にカルシウムの不存在での遊離の刺激はコリンエステラーゼ阻害薬、パラオクソンが同時に存在するとより顕著になる。この種の刺激は細胞内AChEを阻害する能力により細胞質におけるAChの量を高めることが知られており、この効果はRb₁により刺激されたACh源が細胞質であるという考えに一致する。

第1表

| 条件 | 比率 | N |
|--|-------------|----|
| パラオクソン併用 | | |
| 対照 | 1.053±0.058 | 29 |
| 10mM EGTA | 0.299±0.062 | 10 |
| 10 ⁻⁶ M Rb ₁ | 2.107±0.284 | 14 |
| 10 ⁻⁶ M Rb ₁ | 1.380±0.112 | 10 |
| 10 ⁻⁶ M Rb ₁ + 10mM EGTA | 1.139±0.338 | 9 |

第 1 表 (続き)

| 条件 | 比率 | N |
|--|-------------|----|
| パラオクソン不使用 | | |
| 対照 | 1.022±0.024 | 24 |
| 10mM EGTA | 0.357±0.125 | 6 |
| 10 ⁻⁷ M Rb ₁ | 2.108±0.542 | 11 |
| 10 ⁻⁶ M Rb ₁ | 1.428±0.169 | 10 |
| 10 ⁻⁶ M Rb ₁ + 10mM EGTA | 0.678±0.194 | 9 |

実施例 7

ACh遊離の刺激は神経における細胞内カルシウムの増加を伴わない。第7図は神経終末カルシウム摂取に及ぼすRb₁の効果を示し、第8図は培養された神経芽細胞層網における細胞内カルシウム濃度に及ぼすRb₁の効果を示す。

実施例 8

第9図はRb₁自身は抗コリンエステラーゼ活性をも有しないことを示す。

実施例 9

下記第2表は組織が低又は高カリウム条件下、及びRb₁の不存在又は存在下で培養されたときの、コリン及びAChの細胞内蓄積 (stores) に及ぼすRb₁の影響を示す。Rb₁は³H合計含量 (コリン及びACh) 並びに細胞質留分 (S3) のACh含量を増加するが、細胞留分 (P3) の含量を増加しない。

第 2 表

サブセルラー (subcellular) 留分の³H合計含量

| | S3 | P3 |
|-----------------------|------------|----------|
| 低カリウム | 166.3±20.1 | 55.1±4.2 |
| 低カリウム+Rb ₁ | 214.4±18.9 | 62.0±5.5 |
| 高カリウム | 209.0±19.5 | 87.3±7.3 |
| 高カリウム+Rb ₁ | 218.0±21.8 | 97.2±8.8 |

けるキヤリアの数の増加である。これら2つの可能性を区別するためにキヤリア部位の数が放射線ラベルされたヘミコリニウム-3 (HC-3) により証明された。第16図に示されたインビトロ投与実験においてRb₁は放射線ラベルされたHC-3を置換せず (ラベルされないHC-3も対照として置換剤として用いた)、みかけの結合部位の数を増加しない。当初、Rb₁はキヤリアのターンオーバーレートを単に増加することによりコリンの摂取を増やすように思われた。ラットにRb₁ (5mg/kg/day) を3日間投与したとき、コリン摂取部位の数の増加がみられ、これより該化合物の慢性的投与がキヤリアの数を増加することが示唆された (第17図)。

アルツハイマー型老人性痴呆症を軽減するために、Rb₁及びRg₁はガレノス式薬剤調合の通常の方法によつて、人間を含む哺乳動物への経口又は非経口の投与薬剤に作成される。通常の賦形剤は薬理学的に許容される有機又は無機の、非経口、腸内又は腸外投与に適した、Rb₁又はRg₁と反応しないキヤリア物質である。好適な薬理学的に許容されるキヤリアは例えば水、塩溶液、アルコール、アラビアゴム、植物油、ポリエチレングリコール類、ゼラチン、ラクトース、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、脂肪酸、粘性パラフィン、芳香オイル、脂肪酸モノグリセリド及びジグリセリド、ペンタエリスリドール、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等であるが、これらに限定されない。賦形剤は殺菌してもよく、必要ならば例えば滑剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧調整剤、緩衝剤、着色剤、香料及び又は芳香性物質等のRb₁及びRg₁と反応しない助剤を配合してもよい。

非経口製剤に特に好適なものは注射用投与溶液、好ましくは油状又は液状の溶液、サスペンション、エマルジョン又は座薬を含む挿入薬である。

腸内製剤に特に好適なものはタルク及び又は炭水化物キヤリア又はバインダーを有する錠剤、糖剤、座薬又はカプセルであり、好ましいキヤリアはラクトース及び又はコーンスターチ及び又はポテトスターチである。

甘味賦形剤を用いたシロップ又はエリキシルなども使用できる。Rb₁及びRg₁が異なる調剤性被膜、例えばマイクロカプセル、多層コーティング等により保護

第 2 表 (続き)

サブセルラー (subcellular) 留分の³H ACh含量

| | S3 | P3 |
|-----------------------|----------|----------|
| 低カリウム | 38.6±9.4 | 7.0±0.72 |
| 低カリウム+Rb ₁ | 48.5±8.9 | 7.8±0.3 |
| 高カリウム | 16.8±0.9 | 8.0±0.9 |
| 高カリウム+Rb ₁ | 17.8±0.9 | 8.8±0.7 |

実施例 10

活性の刺激はオートリセプター (autoreceptor) により伝達されない。第10図は神経終末のムスカリン様リセプター (その神経終末リセプターからQNDを置換する) に結合する能力をRb₁が有しないことを示す。

実施例 11

神経終末ACh含量の増加は第11~12図に示されるように合成酵素コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) の活性増加に起因しない。

実施例 12

AChの遊離増加は第13図に示されるようにプリカーサーコリンの神経終末への摂取の増加を伴う。摂取の増加の速度論は第14~15図に示され、速度論合量は第3表に示される。これらの結果よりコリン摂取の増加は基質コリンへのキヤリアの緩和性の増加に起因せず、キヤリアの最大速度の増加によることを示す。

第 3 表

| | K _a | V _{max} |
|------------------------------------|----------------|------------------|
| 対照 | 12.74 μM | 475 |
| 10 ⁻⁷ M Rb ₁ | 8.037 μM | 709.4 |
| 10 ⁻⁶ M Rb ₁ | 31.1 μM | 4572 |

キヤリアの速度増加のメカニズムは2つの方法により説明され、1つはキヤリアのターンオーバーレート (turnover rate) であり、2つめはプラズマ膜にお

されたような持続放出性組成物を作成することもできる。

投与される哺乳動物に依存して、Rb₁又はRg₁の1日の投与量は50mgの体重当たり一般に100~1000mgであり、好ましくは1日に3~4回に分けて投与される。従つて好適な投与量は25~250mgのRb₁又はRg₁を含有する。アセチルコリンの代謝プリカーサー及びコリンエステラーゼ阻害薬の好適な1日投与量は周知である。例えばコリンの通常その塩化物又は二酒石酸塩のようなアセチルコリンプリカーサー、ジメチルアミノエタノール、コリンの合成プリカーサー、ホスファチジルコリン及びレシチンは一般に5~50g/dayの範囲で投与される。コリン及びレシチンは場合によってはピラセタム、ピラセタム同族体及びアミノピリジン類等のヌートロピクエージェント (nootropic agent) と共に投与される。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬について、ネオスチグミンの通常投与量は15~30mgであり、ピリドスチグミンの投与量は60~180mgであり、アンペニウム投与量は10~20mgであり、テトラヒドロアクリジンの投与量は25~150mgである。Rb₁又はRg₁が代謝性アセチルコリンプリカーサー及び又はコリンエステラーゼ阻害薬と共に投与されるとき、その投与形態は一般にアセチルコリンプリカーサーの通常投与量及び又はコリンエステラーゼ阻害薬の通常投与量を含む。好適な投与方法は通常の常識、例えば本発明化合物の活性と公知薬剤の活性を通常の薬学的プロトコルに基づいて比較して決定することができる。

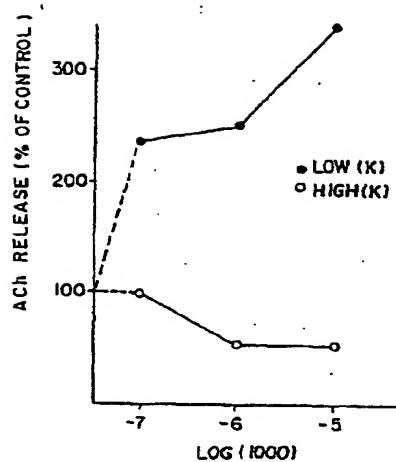


FIG. 1

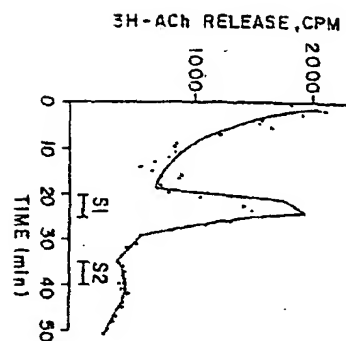


FIG. 2A

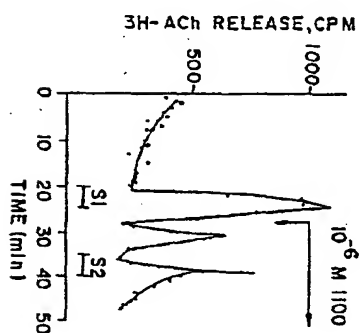


FIG. 2B

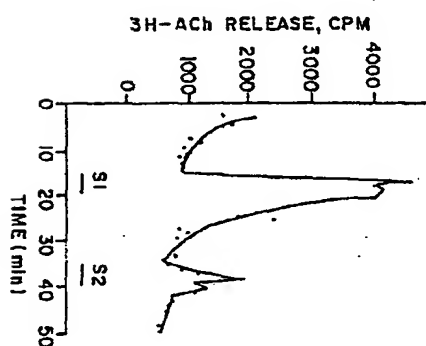


FIG. 3A

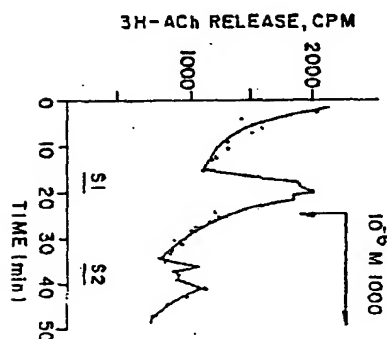


FIG. 3B

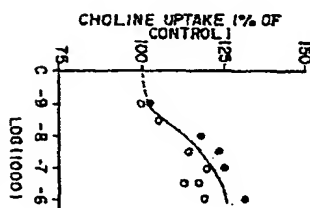


FIG. 4

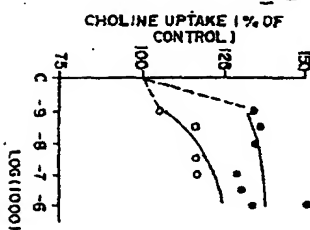


FIG. 5

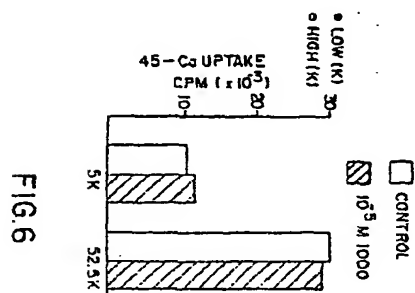


FIG. 6

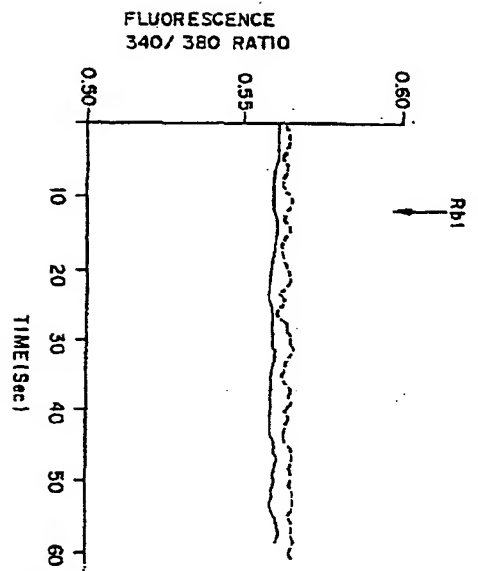


FIG. 8

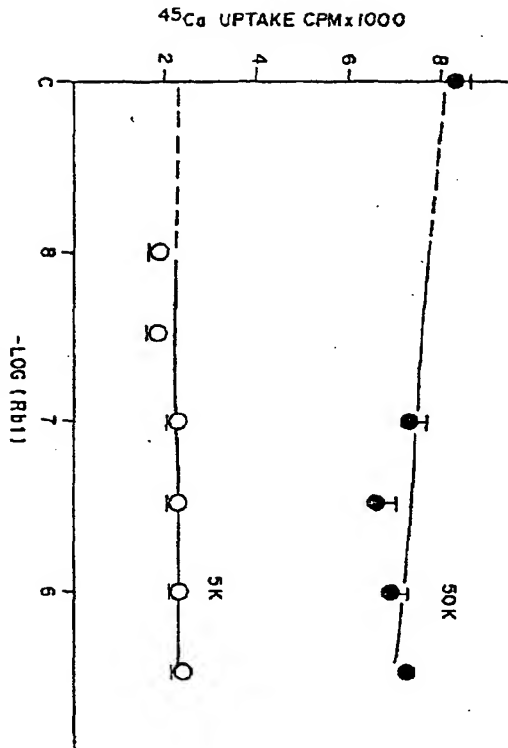


FIG. 7

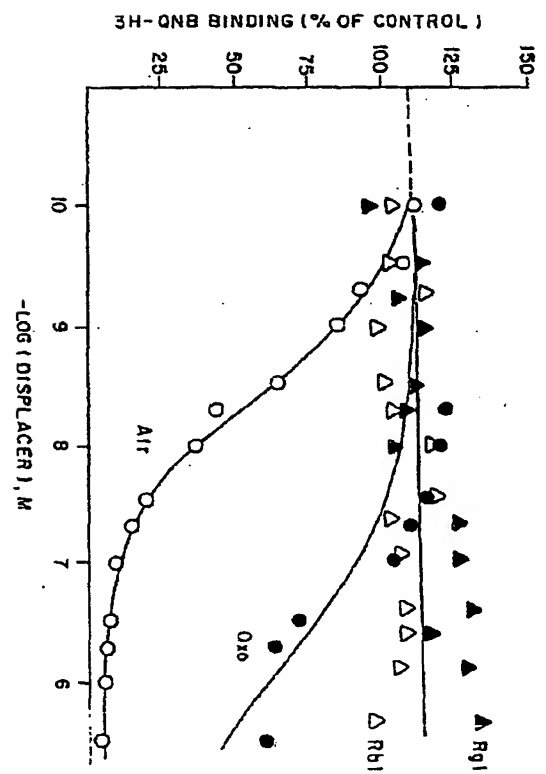


FIG. 10

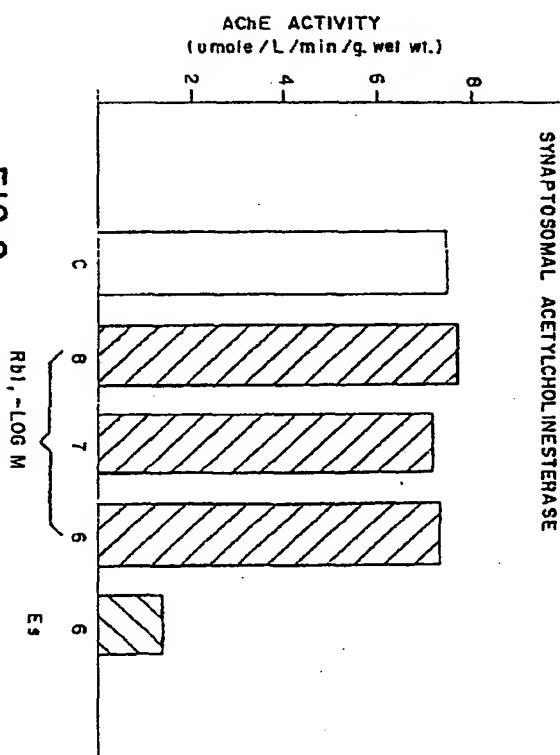


FIG. 9

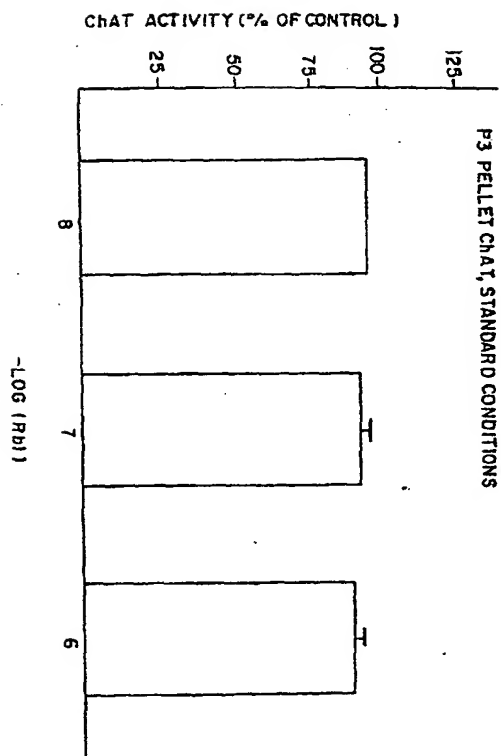


FIG. 12

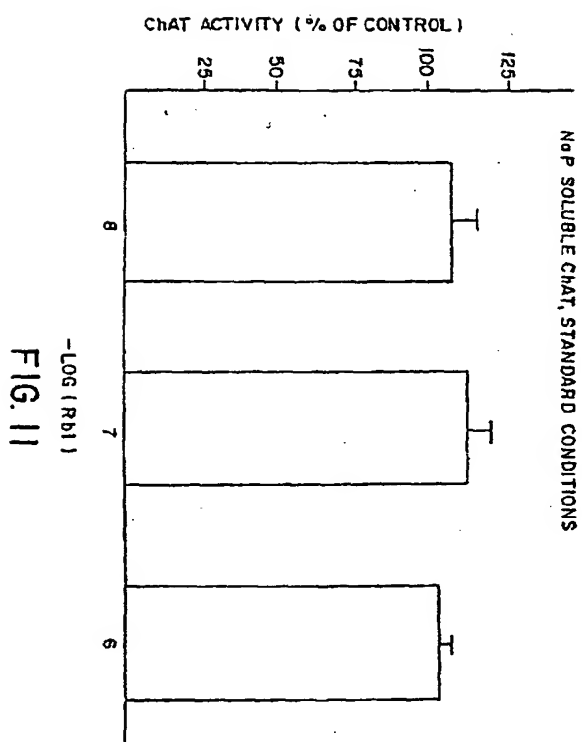


FIG. 11

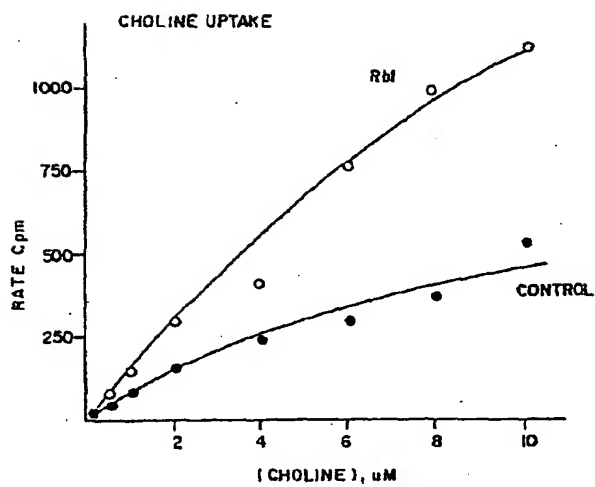


FIG. 14

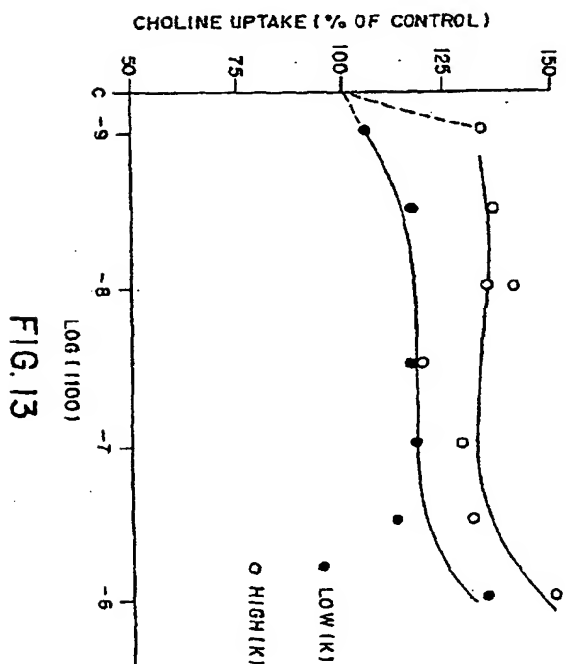


FIG. 13

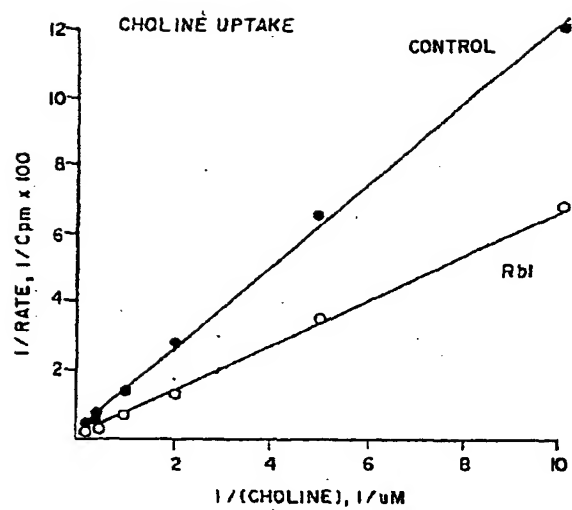


FIG. 15

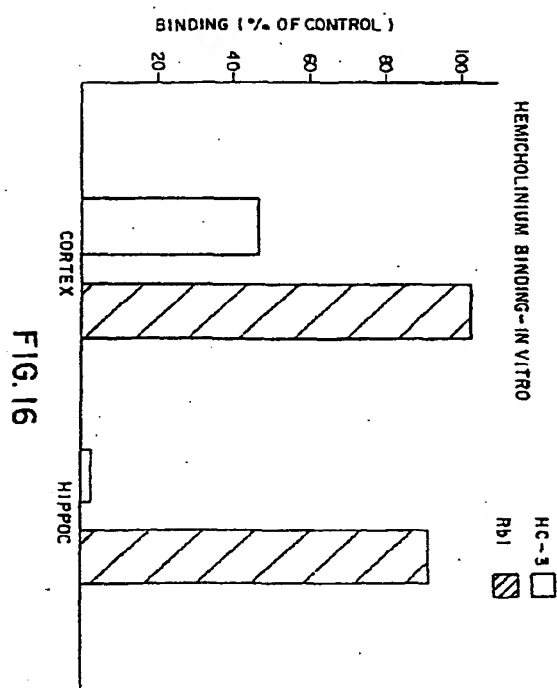


FIG. 16

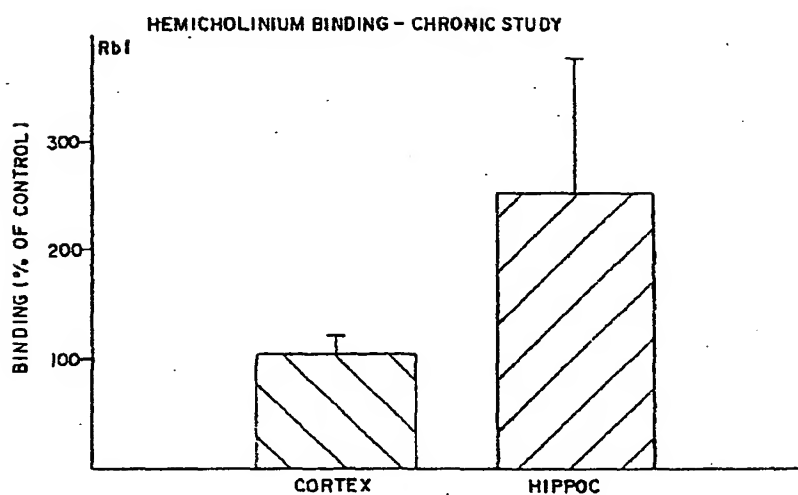


FIG. 17

国際調査報告

International Abstract on PCI/US90/00121

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If known, indicate the classification of the document, if not, indicate the classification of the abstract.)

U.S. 23/2308 514/544879 IPC: (4) G01N 31/00, A01N 51/00
CL: 536/3, 127A128 424/195.1 A61K 31/713

2. FILING INFORMATION

Classification Number: 23/2308
U.S. 536/3, 127A128 424/195.1
514/544879

3. DOCUMENTS CITED TO BE RELEVANT

| Category | Number of Document | Number of Abstracts | Number of Documents |
|----------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|
| A | US, A, 4,157,894 (BOYBARKELL) | 1-15 | |
| A | US, A, 4,317,816 (AKICHI ET AL) | 1-15 | |
| X | US, A, 4,339,442 (TAKEMOTO ET AL) | 1-5 | |
| A | US, A, 4,446,130 (MACHIDA ET AL) | 1-15 | |
| X | US, A, 4,621,133 (OYAKE ET AL) | 1-15 and 13-15 | |
| A | US, A, 4,647,460 (LEE) | 1-15 | |
| A | US, A, 4,684,620 (LIT) | 1-15 | |

4. SUMMARY

12 MARCH 1990

18 APR 1990

ISA/US

REDAID V. GRIFFIN

PCI/US90/00121

2. DOCUMENTS CITED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND PAGE)

| Category | Number of Document | Number of Abstracts | Number of Documents |
|----------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|
| A | US, A, 4, 687,761 (LIT) | 1-15 | |
| X | US, A, 4,755,504 (LIT) | 1-15 | |
| A | US, A, 4,755,504 (LIT) | 1-15 and 13-15 | |
| A, P | US, A, 4,814,339 (BOYBARKELL) | 1-15 | |
| A, P | US, A, 4,837,219 (HUTCHER) | 1-15 | |
| A, P | US, A, 4,847,082 (SARIN) | 1-15 | |
| A, P | US, A, 4,851,414 (SHIOZAKI ET AL) | 1-15 | |

第1頁の続き

| ①Int. Cl. 5 | 識別記号 | 庁内整理番号 |
|-------------|--------|---------|
| A 61 K | 31/66 | 8317-4C |
| | 31/685 | 8317-4C |
| | 31/705 | 8317-4C |
| | 35/78 | 7180-4C |
| | 45/06 | 7180-4C |
| | AAM | 8415-4C |
| | AED | |

| | | |
|------|------------------|--|
| ②発明者 | ワング ローレンス シー エイチ | カナダ国 T 6 G 2 E 9 アルバータ エドモントン 5012-14 4 ストリート |
| ②発明者 | ベニシン クリスチーナ ジー | カナダ国 TOB 0 E 0 アルバータ アルドレツサン 218-5 3431 レインジ ロード 221 |
| ②発明者 | リウ フシング ジェイ | カナダ国 T 6 J 2 K 9 アルバータ エドモントン 3543-10 5ビー ストリート |
| ②出願人 | ワング ローレンス シー エイチ | カナダ国 T 6 G 2 E 9 アルバータ エドモントン 5012-14 4 ストリート |
| ②出願人 | ベニシン クリスチーナ ジー | カナダ国 TOB 0 E 0 アルバータ アルドレツサン 218-5 3431 レインジ ロード 221 |
| ②出願人 | リウ フシング ジェイ | カナダ国 T 6 J 2 K 9 アルバータ エドモントン 3543-10 5ビー ストリート |